

DOCKET NO.: 273014US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Hans-Ulrich PETEREIT, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/13059

INTERNATIONAL FILING DATE: November 21, 2003

FOR: METHOD FOR PRODUCING AN IMMEDIATELY DECOMPOSING ORAL FORM OF
ADMINISTRATION WHICH RELEASES ACTIVE INGREDIENTS

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Germany	103 04 403.5	28 January 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/13059. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Surinder Sachar

Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

BUNDE~~E~~REPUBLIK DEUTS~~E~~CHLANDPRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

10/542283

Rec'd PCT/PTO 15 JUL 2005

REC'D 16 JAN 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 04 403.5

Anmeldetag: 28. Januar 2003

Anmelder/Inhaber: Röhm GmbH & Co KG, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform
mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung

IPC: A 61 K 9/14

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 28. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Sieg~~er~~

Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung bereits im Mund. Die Erfindung betrifft weiterhin ein wirkstoffhaltiges Pulvers und dessen Verwendung.

Stand der Technik

EP-A 0 417 588 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines komplexierten Arzneimittels aus einem ionogenen Wirkstoff durch Umsetzung des Wirkstoffs mit einem komplementär ionogenen, partikelförmigen Polymer in Gegenwart einer zum Anfeuchten der Mischung ausreichenden Wassermenge. Bei Wirkstoffssalzen ist es erforderlich, der Mischung eine Säure oder Base zur Neutralisation des Gegenions des Wirkstoffs zuzusetzen. Bei der Umsetzung von Wirkstoffssalzen wie Propranolol-HCl, Verapamil-HCl oder Metoclopramid-HCl mit anionischen (Meth)acrylat-Copolymeren wie EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55 wird der Mischung beispielsweise Natriumcarbonat zugesetzt. In diesem Fall kann eine Geschmacksisolierung der bitter schmeckenden Wirkstoffe erreicht werden. Weiterhin ist erwähnt, daß im Falle, daß der ionogene Wirkstoff eine Säure ist, ein partikelförmiges Polymer eingesetzt werden kann, welches als komplementär ionogene Gruppen seitenständige Aminogruppen aufweist. Die seitenständige Aminogruppen kann z. B. eine tertiäre Aminogruppe, stammend aus polymerisierten Monomeren wie z. B. 2-Dimethylamino-ethyl-methacrylat sein.

WO 01/39751 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß mit den Verfahrensschritten

a) Aufschmelzen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Ammonium- bzw. Aminogruppe im Alkylrest zusammensetzt,

wobei das (Meth)acrylat-Copolymere in Mischung mit 1 bis 70 Gew.-% von einem Weichmacher und einem Trockenstellmittel im Verhältnis 1: 1 bis 1 : 20 vorliegt,

wobei mindestens 1 Gew.-% Weichmacher enthalten ist,

sowie 0,05 bis 5 Gew.-% eines Trennmittels enthalten sind und

zusätzlich weitere übliche Additive oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein pharmazeutischer Wirkstoff in der Mischung enthalten sein können und die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

b) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

c) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glastemperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

WO 02/67906 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen bestehend im wesentlichen aus (a) einem Copolymer, bestehend aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren die funktionelle tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen, wobei das Copolymer in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 - 40 µm vorliegt, (b) 3 bis 15 Gew.-%, bezogen auf (a), eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 und (c) 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf (a), einer C₁₂- bis C₁₈-Monocarbonsäure oder einer C₁₂- bis C₁₈-Hydroxylverbindung, wobei die Komponenten (a), (b) und (c) mit oder ohne Zusatz von Wasser und gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutischen Wirkstoffs und weiterer üblicher Zuschlagstoffe miteinander vermengt oder vermischt werden und das Überzugs- und Bindemittel aus der Mischung durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen, Aufsprühen oder Granulieren hergestellt wird.

Gemäß der WO 02/67906 sind besonders lagerstabile Arzneiformen erhältlich, die insbesondere feuchteempfindliche Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure, Carbenoxolon, Cefalotin, Epinefrin, Imipramin, Kaliumjodid, Ketoprofen, Levodopa, Nitrazepam, Nitroprussid, Oxitetracyclin-HCl, Promethazin, Omeprazol oder andere Benzimidazolderivate oder Streptomycin enthalten können.

Wirkstoffklassen und Substanzen, die oftmals bitteren Geschmack hervorrufen können und sich mit den Überzugs- und Bindemittel gemäß der WO 02/67906 vorteilhafterweise auch geschmacksisolierend formulieren lassen sind z. B.: Analgetika und Antirheumatika: Paracetamol, Diclofenac, Aceclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Flubiprofen, Levacetylmethadol, Oxycodon Psychopharmaka: Prometazine, Donepezil, Modafinil, Nefazodon, Reboxetin, Sertindol, Sertraline

Antibiotika: Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Grepafloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Sparfloxacin, Trovafloxacin, Nevirapin

Betablocker: Propanolol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol

Antidiabetika: Metformin, Miglitol, Repaglinid

H1 Antihistaminika: Diphenhydramin, Fexofenadin, Mizolastin

H2 Antihistaminika: Cimetidin, Nizatidin, Ticlopidin, Cetridin, Ranitidin,

Vitamine: Thiaminenitrate;

sowie weitere Wirkstoffe: Chinidin-Sulfat, Amiloprilose-HCl, Pseudoephedrin-HCl, Sildenafil, Topiramat, Granisetron, Rebamipide, Chinin-HCl

Aufgabe und Lösung

Ein Problem bei vielen oralen Arzneiformen, ist daß das Herunterschlucken oftmals die Zuhilfenahme von Flüssigkeit, z. B. einem Schluck Wasser, erfordert. Dies ist ungünstig, wenn im Bedarfsfall kein Getränk zur Verfügung steht oder etwa die momentane berufliche Tätigkeit unterbrochen werden muß, um das Medikament einnehmen zu können. Für viele Patienten ist es zudem unangenehm in Gegenwart anderer Personen quasi beobachtet und Aufmerksamkeit erregend ihr Medikament einzunehmen, was umso auffälliger ist, wenn nach einem Getränk benutzt werden muß oder für diesen Zweck gar erbeten werden muß.

Viele Patienten, insbesondere zu nennen ältere Menschen und Kinder, wünschen daher orale Arzneiformen, die einfach und unauffällig praktisch an beliebigen Orten eingenommen werden können. Dies ist insbesondere bei Krankheiten der Fall, die sehr pünktlich oder bei Bedarf unverzüglich eingenommen werden sollen oder müssen, wie z. B. bei Schmerzmitteln.

Es besteht zusätzlich ein Bedarf an Arzneiformen, die den enthalten Wirkstoff z. B. Schmerzmittel bei oraler Einnahme bereits im Mund freisetzen und auf diese Weise rasch wirken können. Bekannte Applikationsformen sind z. B. verpreßten Tabletten oder Lutschtabletten, gefriergetrockneten Tabletten, gegossenen Tabletten oder Pastillen, Sachets, Kautabletten, Trockensaft und/oder flüssigkeitsgefüllten Bonbons.

Viele dieser schnell zerfallenden Arzneiformen haben jedoch den Nachteil, daß sie einen sandigen Mundgeschmack bewirken, der einige Minuten andauern kann, bis sich die Tablettenbestanteile völlig aufgelöst haben. Das sandige Mundgeschmack wird als unangenehm empfunden wird und kann einen Hustenreiz bewirken. Ein weiteres Problem ist dabei die Geschmacksisolierung von bitter schmeckenden Wirkstoffen. Wegen der Anforderung der Wirkstofffreisetzung im Mund können die bekannten geschmacksisolierenden Überzüge nicht verwendet werden.

Zur Lösung dieser Probleme sollte eine Arzneiform bereitgestellt werden, die ohne Flüssigkeit einnehmbar ist und den Wirkstoff unmittelbar freisetzt. Dabei soll ein sandiger Mundgeschmack ausbleiben. Die Arzneiform soll für eine Vielzahl von Wirkstoffen, insbesondere jedoch für Schmerzmittel der Klasse der Antirheumatika oder für Antibiotika geeignet sein.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein
Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und
Wirkstofffreisetzung bereits im Mund, durch intensives Mischen

- (a) eines anionischen pharmazeutischen Wirkstoffs mit
- (b) einem Copolymer, bestehend aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Ester der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren die funktionelle tertiäre Aminogruppen aufweisen, sowie
- (c) 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf (b), einer C₁₂- bis C₂₂-Carbonsäure

in der Schmelze, Erstarren der Mischung und Mahlen zum einem wirkstoffhaltigen Pulver mit einer mittleren Korngröße von 200 µm oder weniger, Einbetten des Pulvers in eine wasserlösliche Matrix aus pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, mit der Maßgabe, daß nicht mehr als 3 Gew.-%, bezogen auf das Copolymer, an Emulgatoren mit einem HLB-Wert von mindestens 14 enthalten sein dürfen.

In bisher nicht verstandener Weise ergeben sich die Vorteile der Erfindung anders als bei der WO 02/67906 nur bei anionischen Wirkstoffen. Möglicherweise ergibt sich eine thermisch induzierte Wechselwirkung der anspruchsgemäßen Bestandteile (a), (b) und (c), die in dieser Weise nicht aus der WO 02/67906 ableitbar ist. Die erfindungsgemäß erhältlichen Arzneiformen sind gut ohne zusätzliche Flüssigkeit einnehmbar und verursachen nach Wirkstofffreisetzung im Mund keinen sandigen Geschmack.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung bereits im Mund, durch intensives Mischen

- (a) eines anionischen pharmazeutischen Wirkstoffs mit
- (b) einem Copolymer, bestehend aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren die funktionelle tertiäre Aminogruppen aufweisen, sowie
- (c) 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf (b), einer C₁₂- bis C₂₂-Carbonsäure

in der Schmelze, Erstarren der Mischung und Mahlen zum einem wirkstoffhaltigen Pulver mit einer mittleren Korngröße von 200 µm oder weniger, Einbetten des Pulvers in eine wasserlösliche Matrix aus pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, mit der Maßgabe, daß nicht mehr als 3 Gew.-%, bezogen auf das Copolymer, an Emulgatoren mit einem HLB-Wert von mindestens 14 enthalten sein dürfen.

Pharmazeutischer Wirkstoff (a)

Der anionische pharmazeutischen Wirkstoff, liegt bedingt durch die Herstellung in der Schmelze eingebettet im Copolymer in Form einer „solid solution“ vor.

Der Zustand der „solid solution“ kann z. B. im Polarisationsmikroskop, thermoanalytisch (Differential Scanning Calorimetry (DSC)) oder im Röntgenbeugungsspektrum nachgewiesen werden.

Das Mengenverhältnis bezogen auf Gew.-% von Wirkstoff zu Copolymer liegt günstigerweise bei 2 zu 1 bis 1 zu 2. Bevorzugt ist das Copolymer in gleichen Mengen oder im Überschuß vorhanden.

Der anionischer Wirkstoff (a) ist bevorzugt ein anionisches Schmerzmittel ein anionisches Antirheumatum oder ein anionisches Antibiotikum.

Das wirkstoffhaltige Pulver kann z. B. die folgenden anionischen Wirkstoff enthalten:

Acamprosat, Aceclofenac, Acemetacin, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acetyltyrosin, Acipimox, Acitretin, Alanin, Alendronsäure, Amethopterin, Aminosäuren, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Atorvastatin, Azidocillin, Aztreonam, Bacampicillin, Baclofen, Benazepril, Bendamustin, Benzylpenicillin, Bezafibrat, Biotin, Bornaprin, Bumetanid, Cabastin, Canrenoinsäure, Carbamoylphenoxyessigsäure, Carbidopa, Carbimazol, Carbocistein, Carisoprodol, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin, Cefepim, Cefetamet, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Chlorambucil, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Cisatracurium besilat, Clavulansäure, Clodronsäure, Clorazepat, Cromoglicinsäure, Desmeninol,

Diclofenac, Dicloxacillin, Enoxacin, Eprosartan, Etacrynsäure, Etidronsäure, Etofyllin, Etomidat, Felbinac, Felodipin, Fenofibrat, Fexofenadin, Flavoxat, Fleroxacin, Flucloxacillin, Flufenaminsäure, Flumazenil, Flupirtin, Flurbiprofen, Fluvastatin, Fosfomycin, Fosinopril, Furosemid, Fusidinsäure, Gabapentin, Gemfibrozil, Ibandronsäure, Ibuprofen, Iloprost, Imidapril, Imipenem, Indometacin, Irinotecan, Isradipin, Ketoprofen, Lercanidipin, Levodopa, Levofloxacin, Liothyronin, Liponsäure, Lisinopril, Lodoxamid, Lomefloxacin, Lonazolac, Loracarbef, Loratadin, Lovastatin, Mefenaminsäure, Meropenem, Mesalazin, Metamizol, Methotrexat, Methyldopa, Mezlocillin, Moexipril, Montelukast, Moxifloxacin, Mupirocin, Naproxen, Natamycin, Nateglinid, Nedocromil, Nicotinsäure, Nifedipin, Nilvadipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Norfloxacin, Ofloxacin, Olsalazin, Orotsäure, Oxacillin, Pamidronsäure, Pangamsäure, Penicillamin, Phenoxyethylpenicillin, Pentosanpolysulfat, Perindopril, Pethidin, Pipemidsäure, Piperacillin, Pirenoxin, Piretanid, Probenecid, Proglumid, Propicillin, Prostaglandine, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Repaglinid, Reserpin, Risedronsäure, Salicylsäure, Sulfasalazin, Spirapril, Sulbactam, Sulfasalazin, Sultamicillin, Tazaroten, Tazobactam, Telmisartan, Tiagabin, Tiaprofensäure, Tilidin, Tiludronsäure, Trandolapril, Tranexamsäure, Valproinsäure Vigabatrin, Vincamin, Vinpocetin, Zanamivir, Zoledronsäure, Zopiclon und/oder deren Salze, Isomere und/oder Kombinationen enthalten sind.

Copolymer (b)

Die Copolymer (a) bestehen im wesentlichen oder ganz aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren, die funktionelle tertiäre Aminogruppen aufweisen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Aminogruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt. Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Aminogruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 30 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteile der C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat.

Ein der Komponente (b) entsprechendes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein. Der Anteil der Komponente (a) an der Formulierung beträgt bevorzugt 50 - 90 Gew.-%.

Die Copolymer (b) werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in geeignete Teilchengrößenbereich gebracht werden. Geeignet sind Granulate und Pulver. Geeignete Handelsprodukte sind z. B. EUDRAGIT® E 100 (Granulat) oder EUDRAGIT® E PO (Pulver).

Komponente (c)

Komponente (c): 5 bis 50, bevorzugt 10 bis 20 Gew.-% (bezogen auf die Copolymer-Komponente (b) einer C₁₂- bis C₂₂-Carbonsäure. Die Komponente (c) ist wichtig für die Verarbeitbarkeit. Bevorzugt sind unverzweigte C₁₂- bis C₂₂-Monocarbonsäuren. Es können gegebenenfalls auch verzweigte Derivate der genannten Substanzen geeignet sein.

C₁₂- bis C₂₂-Monocarbonsäuren sind z.B insbesondere Laurinsäure und Myristinsäure. Bevorzugt sind Palmitinsäure und Stearinsäure.

Emulgatoren mit einem HLB-Wert von mindestens 14

Emulgatoren mit einem HLB-Wert von mindestens 14 sollen zu weniger als 3 Gew.-%, bevorzugt weniger als 2 oder 1 Gew.-%, insbesondere soll kein solcher Emulgator enthalten sein. Der Grund dafür liegt in der Pulverstruktur des Ausgangsmaterials, in dem der Eigengeschmack solcher Emulgatoren besonders hervortritt. Überraschenderweise ist im Gegensatz zur Lehre der WO 02/67906 unter Anwendung des speziellen erfindungsgemäßen Verfahrens ein Verzicht auf den Emulgatoreinsatz möglich.

Emulgatoren oder Tenside sind grenzflächenaktive Substanzen mit lyobipolarem Charakter, d.h. in ihrem Molekül müssen unpolare, lipophile und polare, hydrophile Zentren vorliegen (P.H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1982, Kap. 6.2.). Je nach molekularem Aufbau unterscheidet man zwischen ionogenen und nichtionogenen Emulgatoren.

Der HLB-Wert ist ein 1950 von Griffin eingeführtes Maß der Hydrophilie bzw. Lipophilie von nichtionischen Tensiden. Er lässt sich experimentell durch die Phenol-Titrationsmethode nach Marszall bestimmen; vgl. "Parfümerie, Kosmetik", Band 60, 1979, S. 444 - 448; weitere Literaturhinweise in Römpf, Chemie-Lexikon, 8. Aufl. 1983, S. 1750. Siehe weiterhin z. B. US 4 795 643 (Seth).

Ein HLB-Wert (Hydrophile/Lipophile Balance) lässt sich nur bei nicht ionischen Emulgatoren exakt bestimmen. Bei anionischen Emulgatoren kann dieser Wert rechnerisch ermittelt werden, liegt jedoch praktisch immer über oder weit über 14.

Unter Emulgatoren mit einem HLB-Wert über 14 werden hydrophile, nicht ionische Emulgatoren mit HLB - Bereich von mindestens 14 sowie ebenfalls hydrophile, anionische Emulgatoren und deren Salze, die einen rechnerischen HLB-Wert über 14 aufweisen, verstanden. Beispiele für Emulgatoren mit einem HLB-Wert über 14 sind z. B. Natriumlaurylsulfat und Natriumcetylstearylsulfat, Saccharosestearat und Polysorbat 80.

Emulgatoren mit HLB-Werten von weniger als 14, wie z. B. Glycerolmonostearat können hingegen auch in Mengen von mehr als 3 Gew.-% enthalten sein.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Das Pulvers wird in eine wasserlösliche Matrix aus pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen eingebettet.

Füll- und Bindemittel

Die wasserlösliche Matrix wird überwiegend gebildet aus Füll- und Bindemitteln. Bevorzugt sind dies z. B. wasserlösliche Mono-, Di, Oligo- oder Polysaccharide oder deren Derivate, weiterhin Peptide, Proteine etc.. Beispiele sind z. B. Lactose, Fructose, Glucose, Dextrose, Galaktose, Mannit, Rhamnose, Tragant, Dextrin, Guar Gum, Sorbitol, Xylitol, Isomatoose, Saccharose, Maltose, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Stärkehydrolysate, Gelatine.

Einsatzmengen und Verwendung der üblichen Zuschlagstoffe in Arzneimittelüberzügen oder Beschichtungen sind dem Fachmann geläufig. Übliche Zuschlagstoffe können z. B. Trennmittel, Pigmente, Stabilisatoren, Antioxidantien, Porenbildner, Penetrationsförderer, Aromastoffe oder Geschmacksmittel sein. Sie dienen als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten oder sie erreichen in der Arzneiform zusätzliche vorteilhafte Eigenschaften.

Trennmittel:

Trennmittel besitzen in der Regel lipophile Eigenschaften und werden in der Regel den SprühSuspensionen zugesetzt. Sie verhindern eine Agglomeration der Kerne während der Befilmung. Bevorzugt werden Talkum, Mg- oder Ca-

Stearat, gemahlene Kieselsäure, Kaolin oder nicht ionische Emulgatoren mit einem HLB - Wert zwischen 3 und 8 eingesetzt. Übliche Einsatzmengen für Trennmittel in den erfindungsgemäßen Überzugs- und Bindemitteln liegen zwischen 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf die Arzneiform.

Pigmente:

Der Zusatz erfolgt nur selten in Form des löslichen Farbstoffs. In der Regel dispergiert man Aluminium- oder Eisenoxidpigmente. Übliche Einsatzmengen für Pigmente in den erfindungsgemäßen Überzugs- und Bindemitteln zwischen 1 und 10 Gew.-%, bezogen auf die Arzneiform.

Grundsätzlich müssen natürlich alle eingesetzten Substanzen toxikologisch unbedenklich und in Arzneimitteln ohne Risiko für Patienten zu verwenden sein.

Weitere Zuschlagstoffe können auch Weichmacher sein. Übliche Mengen liegen zwischen 0 und 50, bevorzugt 0 bis 20, insbesondere 0 bis 10 Gew.-%. Besonders bevorzugt sind allerdings höchstens 5 Gew.-% oder kein Weichmacher enthalten, da die Formulierungen durch die Anwesenheit der Komponenten (c) häufig bereits elastisch genug sind und zusätzlicher Weichmacher zu unerwünschter Klebrigkeit führen kann.

Weichmacher:

Weichmacher können je nach Typ (lipophil oder hydrophil) und zugesetzter Menge die Funktionalität der Polymerschicht beeinflussen. Weichmacher erreichen durch physikalische Wechselwirkung mit dem Polymeren eine Absenkung der Glasübergangstemperatur und fördern in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge die Verfilmung. Geeignete Stoffe haben in der Regel ein

Molekulargewicht zwischen 100 und 20.000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen.

Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Succroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 200 bis 12.000.

Bevorzugte Weichmacher sind Triethylcitrat (TEC), Acetyltriethylcitrat (ATEC) und Dibutylsebacat (DBS). Weiterhin zu nennen sind in der Regel bei Raumtemperatur flüssige Ester wie Citrate, Phthalate, Sebacate oder Rizinusöl. Bevorzugt werden Zitronensäure- und Sebacinsäureester verwendet. Auch können Mischungen von Weichmachern eingesetzt werden.

Das Herstellungsverfahren

Das erfindungsgemäße Verfahren sieht die Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung bereits im Mund, durch intensives Mischen der Komponenten (a), (b) und (c) im der Schmelze vor.

Geeignet sind Verarbeitungstemperaturen im Bereich von 80 bis 200 °C, bevorzugt von 100 bis 180 °C. Bevorzugt setzt man zum Zweck des intensiven Mischens in der Schmelze einen Doppelschneckenextruder ein. Nach dem Erstarren wird die Mischung zum einem wirkstoffhaltigen Pulver gemahlen. Die mittleren Korngröße des Pulvers soll 200 µm oder weniger, bevorzugt 50 bis 150 µm betragen.

Die mittlere Korn- bzw. Teilchengröße der Pulver kann wie folgt bestimmt werden: Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen. Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf

die Masse (Masseverteilung) sollen jedoch in dem erfindungsgemäßen Größenbereich von 200 µm oder weniger, bevorzugt von 50 bis 150 µm liegen. Eine gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.

Das wirkstoffhaltige Pulver kann zu einer Tablette, Lutschtablette, gefriergetrockneten Tabletten, gegossenen Tabletten oder Pastillen, Sachets, Kautabletten, Trockensaften, Bonbons und/oder flüssigkeitsgefüllten Bonbons verarbeitet werden.

Diese Verarbeitung erfolgt in der Regel in mehreren Schritten. Zunächst wird das wirkstoffhaltige Copolymerpulver mit pharmazeutischen Hilfsstoffen gemischt und kann z. B. direkt zu Tabletten, Lutschtabletten oder Kautabletten verpreßt werden. Das Gemisch kann auch mit Wasser angeteigt, in eine Form gefüllt und gefriergetrocknet werden, so daß man gefriergetrocknete Tabletten erhält. Gegossene Tabletten oder Pastillen können erhalten werden, indem man das wirkstoffhaltige Copolymerpulver, z. B. mit einer Saccharidlösung bei erhöhter Temperatur mischt, in eine Form, Z. B. für Tabletten oder Bonbons gießt und durch Abkühlen erstarren läßt. Flüssigkeitsgefüllte Bonbons können erzeugt werden, indem man ein flüssiges Gemisch, enthaltend das wirkstoffhaltige Copolymerpulver z. B. in einer Zuckerlösung in eine feste Hülle aus z. B. einem Zucker einspritzt und diese anschließend verschließt.

Wirkstoffhaltiges Pulver

Das wirkstoffhaltige Pulver hat eine mittlere Korngröße von 200 µm oder darunter, bevorzugt 50 bis 150 µm und enthält

- (a) einen anionischen pharmazeutischen Wirkstoff, der in Form einer solid solution vorliegt und eingebettet ist in
- (b) ein Copolymer, welches aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren die funktionelle tertiäre Aminogruppen aufweisen, besteht, sowie
- (c) 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf (b), einer C₁₂- bis C₂₂-Carbonsäure,
- (d) mit der Maßgabe, daß kein oder weniger als 3 Gew.-%, bezogen auf das Copolymer, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 enthalten ist.

Verwendungen

Das wirkstoffhaltiges Pulvers kann zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung bereits im Mund, die nach Freisetzung für mindestens 30 Sekunden keinen bitteren Geschmack hervorruft, verwendet werden. Die Arzneiform kann in Form von verpreßten Tabletten oder Lutschtabletten, gefriergetrockneten Tabletten, gegossenen Tabletten oder Pastillen, Sachets, Kautabletten, Trockensaften, Bonbons und/oder flüssigkeitsgefüllten Bonbons vorliegen.

Bitterwerte

Die Überprüfung der Geschmacksisolierung kann auf einfache Weise organoleptisch durch Verkosten erfolgen. Bei dieser Prüfung soll nach Wirkstofffreisetzung für mindestens 30 Sekunden noch kein oder leicht bitterer Geschmack wahrnehmbar sein. Genauer ist die Bestimmung von Bitterwerten. Kein oder leicht bitterer Geschmack entspricht Bitterwerten unter 1000.

Bitterwerte können nach DAB 1999 Methode 2.8.N8 (Bestimmung des Bitterwertes) bestimmt werden.

Während z. B. Ibuprofen einen Bitterwert um die 100.000 hat, liegt der erfindungsgemäße Wert für einen eingebetteten anionischen Wirkstoff in der Regel unter 1000, bevorzugt unter 100. Ein Bitterwert von 1000 ist für pharmazeutische Praxis in der Regel ausreichend.

BEISPIELE

In den Beispielen verwendete Copolymere:

EUDRAGIT® E PO: Copolymerpulver aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, und Dimethylaminoethylmethacrylat in Verhältnis 25 : 25 : 50 mit einer mittleren Teilchengröße von 15 µm.

EUDRAGIT® E 100 : Copolymer aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, und Dimethylaminoethylmethacrylat in Verhältnis 25 : 25 : 50 im Granulatform.

Die Wirksamkeit der Geschmacksisolierung wurde organoleptisch durch Verkosten geprüft. Dabei wurde die Zeit zwischen Aufnahme in den Mund und Auftreten des bitteren Geschmacks ermittelt.

Beispiel 1:

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 1 mol Stearinsäure : 0,66 mol Ibuprofen : 0,18 mol Talk.

Es wurden 39,42 g EUDRAGIT® E PO, 35,2 g Stearinsäure, 16,9 g Ibuprofen und 8,4 g Talk eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 2 min nicht bitter.

Beispiel 2:

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO : 0,5 mol Stearinsäure : 0,66 mol Ibuprofen : 0,18 mol Talk.

Es wurden 47,85 g EUDRAGIT® E PO, 21,38 g Stearinsäure, 20,5 g Ibuprofen und 10,25 g Talk eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 2 min nicht bitter bis leicht bitter.

Beispiel 3:

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO : 0,65 mol Stearinsäure : 0,65 mol Ibuprofen : 0,18 mol Talk

Es wurden 44,8 g EUDRAGIT® E PO, 26,4 g Stearinsäure, 19,2 g Ibuprofen und 9,6 g Talk eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 2 min nicht bitter.

Beispiel 4:

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 0,33 mol Stearinsäure : 0,66 mol Ibuprofen : 0,18 mol Talk

Es wurden 51,6 g EUDRAGIT® E PO, 15,23 g Stearinsäure, 22,1 g Ibuprofen und 11 g Talk eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messknete gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messknete entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 1 min leicht bitter.

Beispiel 5:

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 0,34 mol Stearinsäure : 1 mol Ibuprofen : 0,27 mol Talk.

Es wurden 34,73 g EUDRAGIT® E PO, 15,52 g Stearinsäure, 33,1 g Ibuprofen und 16,58 g Talk eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messknete gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messknete entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 1 min bitter.

Vergleichsbeispiel 6: (Wirkstoff Coffein nicht erfundungsgemäß)

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO : 0,5 mol Stearinsäure : 1,58 mol Coffein (F_p : 234 – 239 °C).

Es wurden 41,47 g EUDRAGIT® E PO, 18,53 g Stearinsäure, 40 g Coffein eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 10 s bitter.

Vergleichsbeispiel 7: (ohne Stearinsäure)

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 0,67 mol Ibuprofen : 0,18 mol Talk.

Es wurden 60 g EUDRAGIT® E PO, 26,4 g Ibuprofen und 13,2 g Talk eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 10 s bitter.

Vergleichsbeispiel 8: (Wirkstoff Paracetamol nicht erfindungsgemäß)

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 0,5 mol Stearinsäure : 2,03 mol Paracetamol (F_p : 168 - 172 °C).

Es wurden 41,47 g EUDRAGIT® E PO, 18,53 g Stearinsäure, 40 g Paracetamol eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er sofort bitter.

Vergleichsbeispiel 9: (Wirkstoff Paracetamol nicht erfindungsgemäß)

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E : 0,5 mol Stearinsäure : 1 mol Paracetamol.

Es wurden 41,5 % EUDRAGIT® E 100, 18,53 % Stearinsäure und 40 % Paracetamol zusammen in einem 18 mm Doppelschneckenextruder in einem Temperaturbereich von 100 °C bis 172 °C extrudiert. In dem Bereich des Extruders, wo 172 °C bestanden, war die Schnecke besonders mischintensiv ausgelegt um eine homogene Schmelze zu erreichen.

Der so entstandene Compound schmeckt sofort bitter.

Beispiel 10:

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 0,06 mol Stearinsäure : 0,77 mol Ibuprofen.

Es wurden 100 g EUDRAGIT® E PO, 5 g Stearinsäure und 50 g Ibuprofen eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 30 – 60 s min bitter.

Beispiel 11:

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 0,12 mol Stearinsäure : 0,77 mol Ibuprofen.

Es wurden 100 g EUDRAGIT® E PO, 10 g Stearinsäure und 50 g Ibuprofen eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 1 min bitter.

Vergleichsbeispiel 12 (C₁₂-Alkohol-Verbindung anstelle von Stearinsäure)

Compound mit 1 mol Dimethylaminoethylmethacrylat-Einheiten enthalten im Copolymer EUDRAGIT® E PO: 0,34 mol Dodecanol : 0,77 mol Ibuprofen.

Es wurden 100 g EUDRAGIT® E PO, 20 g Dodecanol und 50 g Ibuprofen eingewogen und zusammen in den auf 100 °C vorgewärmten IKA Messkneter gegeben, wo die Mischung bei 100 °C Produkttemperatur für 20 min mit 60 U/min (2 Knetschaufeln) geknetet wurde. Die Mischung wurde dem Messkneter entnommen und mit Trockeneis abgekühlt.

Nimmt man 1 g dieses Compounds in den Mund, schmeckt er nach 20 s bitter und weist den unangenehmen Geschmack von Dodecanol auf.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung bereits im Mund, durch intensives Mischen

- (a) eines anionischen pharmazeutischen Wirkstoffs mit
- (b) einem Copolymer, bestehend aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren die funktionelle tertiäre Aminogruppen aufweisen, sowie
- (c) 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf (b), einer C₁₂- bis C₂₂-Carbonsäure

in der Schmelze, Erstarren der Mischung und Mahlen zum einem wirkstoffhaltigen Pulver mit einer mittleren Korngröße von 200 µm oder weniger, Einbetten des Pulvers in eine wasserlösliche Matrix aus pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, mit der Maßgabe, daß nicht mehr als 3 Gew.-%, bezogen auf das Copolymer, an Emulgatoren mit einem HLB-Wert von mindestens 14 enthalten sein dürfen.

- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Zweck des intensiven Mischens in der Schmelze einen Doppelschneckenextruder einsetzt.**
- 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 200 °C extrudiert.**

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Einbetten des Pulvers in die wasserlösliche Matrix durch Verpressen, Gießen, Granulieren oder Gefriertrocknen erfolgt.
5. Wirkstoffhaltiges Pulver mit einer mittleren Korngröße von 200 µm oder darunter, enthaltend
 - (a) einen anionischen pharmazeutischen Wirkstoff, welcher in Form einer solid solution vorliegt und eingebettet ist in
 - (b) ein Copolymer, welches aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Esteren der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren die funktionelle tertiäre Aminogruppen aufweisen, besteht, sowie
 - (c) 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf (b), einer C₁₂- bis C₂₂-Carbonsäure,
 - (d) mit der Maßgabe, daß kein oder weniger als 3 Gew.-%, bezogen auf das Copolymer, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 enthalten ist.
6. Wirkstoffhaltiges Pulver nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als anionischer Wirkstoff (a) ein anionisches Schmerzmittel bzw. ein anionisches Antirheumatisches oder ein anionisches Antibiotikum enthalten ist.

7. Wirkstoffhaltiges Pulvér nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß als anionischer Wirkstoff (a) Acamprosat, Aceclofenac, Acemetacin, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acetyltyrosin, Acipimox, Acitretin, Alanin, Alendronsäure, Amethopterin, Aminosäuren, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Atorvastatin, Azidocillin, Aztreonam, Bacampicillin, Baclofen, Benazepril, Bendamustin, Benzylpenicillin, Bezafibrat, Biotin, Bornaprin, Bumetanid, Cabastin, Canrenoinsäure, Carbamoylphenoxyessigsäure, Carbidopa, Carbimazol, Carbocistein, Carisoprodol, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin, Cefepim, Cefetamet, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Chlorambucil, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Cisatracurium besilat, Clavulansäure, Clodronsäure, Clorazepat, Cromoglicinsäure, Desmeninol, Diclofenac, Dicloxacillin, Enoxacin, Eprosartan, Etacrynsäure, Etidronsäure, Etofyllin, Etomidat, Felbinac, Felodipin, Fenofibrat, Fexofenadin, Flavoxat, Fleroxacin, Flucloxacillin, Flufenaminsäure, Flumazenil, Flupirtin, Flurbiprofen, Fluvastatin, Fosfomycin, Fosinopril, Furosemid, Fusidinsäure, Gabapentin, Gemfibrozil, Ibandronsäure, Ibuprofen, Iloprost, Imidapril, Imipenem, Indomethacin, Irinotecan, Isradipin, Ketoprofen, Lercanidipin, Levodopa, Levofloxacin, Liothyronin, Liponsäure, Lisinopril, Lodoxamid, Lomefloxacin, Lonazolac, Loracarbef, Loratadin, Lovastatin, Mefenaminsäure, Meropenem, Mesalazin, Metamizol, Methotrexat, Methyldopa, Mezlocillin, Moexipril, Montelukast, Moxifloxacin, Mupirocin, Naproxen, Natamycin, Nateglinid, Nedocromil, Nicotinsäure, Nifedipin, Nilvadipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Norfloxacin, Ofloxacin, Olsalazin, Orotsäure, Oxacillin, Pamidronsäure, Pangamsäure, Penicillamin, Phenoxymethylpenicillin, Pentosanpolysulfat, Perindopril, Pethidin, Pipemidsäure, Piperacillin,

Pirenoxin, Piretanid, Probenecid, Proglumid, Propicillin, Prostaglandine, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Repaglinid, Reserpin, Risedronsäure, Salicylsäure, Sulfasalazin, Spirapril, Sulbactam, Sulfasalazin, Sultamicillin, Tazaroten, Tazobactam, Telmisartan, Tiagabin, Tiaprofensäure, Tilidin, Tiludronsäure, Trandolapril, Tranexamsäure, Valproinsäure Vigabatrin, Vincamin, Vinpocetin, Zanamivir, Zoledronsäure, Zopiclon und/oder deren Salze, Isomere und/oder Kombinationen enthalten sind.

8. Verwendung eines wirkstoffhaltiges Pulvers nach einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 7 zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung bereits im Mund, die nach Freisetzung für mindestens 30 Sekunden keinen oder nur einen leicht bitteren Geschmack hervorruft.
9. Verwendung des wirkstoffhaltiges Pulvers nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneiformen wie verpreßten Tabletten oder Lutschtabletten, gefriergetrockneten Tabletten, gegossenen Tabletten oder Pastillen, Sachets, Kautabletten, Trockensaften, Bonbons und/oder flüssigkeitsgefüllten Bonbons.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneiform mit unmittelbarem Zerfall und Wirkstofffreisetzung bereits im Mund, durch intensives Mischen

(a) eines anionischen pharmazeutischen Wirkstoffs mit
(b) einem Copolymer, bestehend aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren die funktionelle tertiäre Aminogruppen aufweisen, sowie
(c) 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf (b), einer C₁₂- bis C₂₂-Carbonsäure in der Schmelze, Erstarren der Mischung und Mahlen zum einem wirkstoffhaltigen Pulver mit einer mittleren Korngröße von 200 µm oder weniger, Einbetten des Pulvers in eine wasserlösliche Matrix aus pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, mit der Maßgabe, daß nicht mehr als 3 Gew.-%, bezogen auf das Copolymer, an Emulgatoren mit einem HLB-Wert von mindestens 14 enthalten sein dürfen. Die Erfindung betrifft weiterhin das wirkstoffhaltiges Pulver und dessen Verwendungen.